

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1923-1924. — N° 131

TRAITEMENT
DE LA
FIÈVRE TYPHOÏDE

PAR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
D'HEXAMÉTHYLÈNETÉTAMINE
ASSOCIÉES A LA BALNÉOTHÉRAPIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 juillet 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste LOUR

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Lyon
Diplômé de bactériologie
né à Le Puy (Haute-Loire), le 30 octobre 1900.

MACON
HENRI PETIT
30, rue Sigorgne

1924

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1923-1924. — N° 131

TRAITEMENT
DE LA
FIÈVRE TYPHOÏDE

PAR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES
D'HEXAMÉTHYLÉNETÉTRAMINE
ASSOCIÉES A LA BALNÉOTHÉRAPIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 juillet 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste LOUR

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Lyon

Diplômé de bactériologie

né à Le Puy (Haute-Loire), le 30 octobre 1900.

MACON

HENRI PETIT

30, rue Sigorgne

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire..... M. HUGOUNENQ.
Doyen..... MM. J. LEPINE.
Assesseur..... ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	}	MM. BARD
Cliniques chirurgicales.....		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		WEILL
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....		LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		ROCHET
Chimie biologique et médicale.....		NOVÉ-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		BRETIN
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON
Anatomie pathologique.....		COLLET
Chirurgie opératoire.....		MOURIQUAND
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		PAVIOT
Médecine légale.....		X.
Hygiène.....		ARLOING (A.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....		ETIENNE MARTIN
Pharmacologie.....		COURMONT (P.)
		PIC
		X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
— — Chimie minérale.....	BARRAL
— — Urologie.....	GAYET

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	PATEL
Orthopédie.....	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN
Chirurgie expérimentale.....	LERICHE
Stomatologie.....	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	CORDIER (V.)	MAZEL
THÉVENOT (Léon)	DUROUX	ROUBIER	SANTY
GARIN	TRILLAT	FAVRE	DUNET
SAVY	SARVONAT	BONNET	CHALIER (André).
FROMENT	FLORENCE (G.)	RHENTHER	CHALIER (Joseph)
THÉVENOT (Lucien)	ROCHAIX	LEULIER	NOEL
PIERY			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : ROQUE Assesseur : CORDIER
ROUBIER, J. CHALIER, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni désapprobation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de mon profond
amour filial et de ma reconnaissance.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

Pour la sincère affection qui nous
unit et que, ni le temps, ni la
distance n'effaceront jamais.

A MES TANTES

A MES COUSINS ET COUSINES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUE

Officier de la Légion d'Honneur,
Professeur de clinique médicale à la Faculté de Lyon,
Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALIER

Médecin des Hôpitaux.

A MES JUGES

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme — nous ne dirons pas de nos études médicales, estimant que la vie du médecin doit être une continuelle étude, un constant labeur à suivre dans son évolution la Science — mais au terme de notre scolarité, nous avons le devoir, doux à remplir, d'adresser l'hommage ému de notre reconnaissance à tous ceux dont les efforts combinés nous ont permis d'arriver au seuil de cette carrière et de réaliser un rêve depuis longtemps poursuivi.

Nos premiers remerciements sont pour nos parents : par leurs conseils et leur exemple, ils nous ont fait acquérir de solides notions de devoir et de dévouement, ils ont guidé nos pas dans la vie, ils ont formé notre jeunesse ; nous sommes heureux de pouvoir rendre à notre père et notre mère un faible témoignage de gratitude et d'amour filial ; le but de nos efforts sera de leur faire oublier, par une constante affection, les longues années que nous avons passées loin d'eux.

Notre reconnaissance va ensuite à M. le Professeur agrégé J. Chalier qui a inspiré notre travail et qui a consacré de nombreux instants à nous aider de ses conseils. C'est pour nous un devoir bien agréable de lui exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Nous n'oublierons pas non plus nos maîtres qui ont contribué à notre éducation professionnelle.

Le Professeur Roque et le Professeur Bérard dont nous avons suivi avec intérêt au début de nos études les leçons cliniques qui nous ont été si profitables dans la suite ; le Dr Delore, chirurgien des Hôpitaux, qui nous a initié aux principes de la chirurgie ; le Dr Cade et le Dr Favre, professeurs agrégés, qui nous ont toujours donné le meilleur accueil dans leur service.

Nous n'aurions garde d'oublier nos maîtres de l'hôpital Saint-Joseph :

M. le Dr Goullioud, chirurgien en chef, qui nous a appris la chirurgie générale. Nous sommes surtout heureux de nous être familiarisé à son école, durant deux semestres d'internat, avec la pratique si difficile de la gynécologie où sa compétence est si grande ; M. le Dr Rafin, chirurgien honoraire, qui nous a initié à l'étude des maladies des voies urinaires ; tous les deux nous les remercions d'avoir toujours été pour nous des maîtres éclairés et pleins de bienveillance.

M. le Dr Chabalier, médecin chef, qui nous a prodigué ses conseils avec une sollicitude dont il ne s'est jamais départi à notre égard ; il nous a donné un précieux enseignement clinique dont nous nous efforçons de profiter dans la suite ; qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous avons l'honneur de terminer notre internat dans le service de M. le Dr Giuliani. Nous tâchons de profiter de notre mieux de ses conseils et de son expérience chirurgicale. Nous lui exprimons ici notre bien vive gratitude.

Enfin à M. le D^r Thevenet, médecin adjoint, à M. le D^r Olivier, chirurgien assistant, à M. le D^r Fäysse, chef du laboratoire, et à M. le D^r Charrat, chef du service radiologique, qui se montrèrent toujours bienveillants à notre égard, nous sommes heureux de dire toute notre reconnaissance.

Et maintenant que nous nous préparons à entrer dans cette carrière médicale qui demande tant de dévouement et de patience, nous aurons toujours présent à l'esprit cette belle pensée :

« *Divinum est opus sedare dolorem* »

C'est faire œuvre divine que de soulager la douleur.

INTRODUCTION

Alors que la thérapeutique s'oriente de plus en plus depuis ces dernières années vers les recherches des médications spécifiques par les préparations vaccinales curatrices déjà si efficaces à titre prophylactique, sans perdre de vue cette heureuse perspective, il reste encore pour un temps plus long que nous le désirons à combattre la septicémie éberthienne par les moyens médicaux habituels destinés à lutter contre le bacille d'Eberth et sa toxine.

Nous avons voulu, à cet effet, étudier l'action que paraît avoir l'hexaméthylénetétramine, injectée directement dans le torrent circulatoire, sur la durée, les symptômes et la marche de la maladie.

Par ces recherches nous n'avons nullement eu l'intention de vouloir préconiser l'hexaméthylénetétramine comme devant être le médicament spécifique de la dothiéntérie, aussi nous empressons-nous de signaler au début de ce travail que, **cette médication a été employée concurremment avec le procédé thérapeutique habituel de cette infection** : nous voulons dire la **balnéothérapie**. Les bains dans presque tous nos cas ont été donnés à 28°, toutes les trois heures de jour et de nuit, quand la température atteignait ou dépassait 39°.

Le plan général de notre travail est le suivant : Dans un premier chapitre, nous résumons les propriétés physico-chimiques de l'hexaméthylénetétramine ; insistant sur les propriétés antiseptiques de ce médicament, nous y trouvons une raison théorique de l'appliquer au traitement de la fièvre typhoïde.

Nous étudions ensuite *in vitro* et *in vivo* l'action de ce médicament sur diverses espèces microbiennes, en particulier sur le bacille d'Eberth et les paratyphiques A et B. Et, en raison de l'élimination de ces divers bacilles par le foie ou le rein, nous envisageons l'action particulièrement hépatique ou urinaire du médicament.

Passant dès lors à l'étude des faits qui servent de base à notre thèse, nous indiquerons la technique et la modalité d'emploi de l'hexaméthylénetétramine dans la fièvre typhoïde.

Viendra ensuite un chapitre sur les résultats cliniques où nous mettrons en valeur l'évolution générale de la maladie, les modifications symptomatiques et les résultats du traitement ainsi réalisé.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'HEXAMÉTHYLÉNETÉTAMINE

L'hexaméthylénetétramine ou formine, encore dénommée urotropine par les Allemands, est au point de vue chimique une combinaison d'aldéhyde formique et d'ammoniaque.

C'est une poudre cristalline blanche, inodore, à saveur d'abord sucrée puis légèrement amère. Elle est très soluble dans l'eau, mais la chaleur augmente très peu sa solubilité.

Sa solution aqueuse qui est alcaline au papier de tournesol précipite en blanc par le tanin, le sublimé et le nitrate d'argent.

L'hexaméthylénetétramine est insoluble dans l'éther et très peu soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone. Chauffée légèrement, elle ne fond pas, mais se volatilise partiellement en laissant dégager une légère odeur de formol.

Elle présente des incompatibilités avec un assez grand nombre de corps : ainsi avec les benzoates, les salicylates alcalins, l'aspirine, l'antipyrine, le salol, etc., elle donne sous l'influence de l'humidité un

mélange pâteux qui ne tarde pas à se transformer sous forme d'un liquide huileux.

Certaines réactions permettent de déceler la présence de l'hexaméthylénetétramine dans un liquide ; la plus pratique est la réaction par le brome qui est très caractéristique et facile à obtenir : il suffit de verser quelques gouttes d'eau bromée en solution saturée dans la solution aqueuse à examiner. S'il y a présence de formine, on obtient un précipité jaune orangé qui se maintient avec un excès de réactif et qui est soluble à la chaleur, ce qui permet de faire la différence avec une solution albumineuse qui donne aussi un précipité jaune, mais coagulable à la chaleur.

Si maintenant nous envisageons l'influence de la réaction du milieu vis-à-vis de la stabilité de l'hexaméthylénetétramine, nous sommes amenés à rapporter les opinions de divers auteurs, car cette question n'a pas encore été bien tranchée jusqu'à ce jour.

Tous les auteurs (Butlerow, Hofman, Tollens, Bardet et Trillat, Delépine et Wiggs) admettent qu'en milieu acide la formine est décomposée en aldéhyde formique et ammoniacque par une réaction inverse de celle de sa formation.

En milieu alcalin, tout le monde n'est pas du même avis.

Pour certains, l'hexaméthylénetétramine n'est jamais décomposée, tandis que pour d'autres (Hanzlik et Collin, 1913, Hölst 1915, Trendelenburg, 1919) et ceux-ci sont les plus nombreux, la décomposition se ferait comme en milieu acide, seulement ici, la quantité de formol libéré serait si minime que la réaction

de Jorissen, qui consiste à mélanger à 5 cc. de liquide à examiner, environ 2 cc. d'une solution de phloroglucine à 0,1 % et 5 gouttes de lessive de soude pour obtenir une coloration rouge si elle est positive, ne serait pas assez sensible pour déceler une quantité d'aldéhyde formique inférieure à 1/800.000^e.

C'est en se basant sur cette élimination de formol et à la suite d'expériences faites sur les animaux que Bardet et Trillat en 1894, puis Nicolaïer en 1898 lancèrent l'hexaméthylénététramine comme antiseptique des voies urinaires. Dans la suite, des recherches bactériologiques furent faites par Richardson, Crowe en Amérique, Chauffard en France sur l'action de ce médicament dans les milieux de culture. Tous lui reconnurent un puissant pouvoir antiseptique et bactéricide ; de plus, ayant pu déceler la présence de ce corps dans la plupart des liquides de l'organisme, ils le préconisèrent dans un grand nombre d'affections.

Récemment Duthoit a voulu reprendre à la lumière du laboratoire ce problème si complexe de l'hexaméthylénététramine, afin de rechercher d'où provenait ce pouvoir antiseptique. De ses expériences, il a conclu que l'hexaméthylénététramine possède un pouvoir bactéricide certain et un pouvoir antiseptique considérable, ces pouvoirs s'exerçant aussi bien en milieu alcalin qu'en milieu neutre ; en outre, il a trouvé que la formine les possède dans sa molécule même et qu'elle ne les tient nullement du formol qu'elle est susceptible de dégager.

Tel est l'état actuel des recherches qui ont été faites

jusqu'à ce jour sur la formine. Notre but n'est pas de discuter ces opinions.

Nous verrons dans le prochain chapitre comment l'on a pu concevoir l'application thérapeutique de cette propriété à la fièvre typhoïde.

CHAPITRE DEUXIÈME

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES DE L'HEXAMÉTHYLÈNETÉTRAMINE

En 1911 Chauffard écrivait : « L'association dans une même indication thérapeutique des infections biliaires aiguës et de la fièvre typhoïde aurait paru, il y a peu de temps encore, inintelligible et mal en accord avec les vraisemblances de la clinique et de la physiologie pathologique.

Il était admis que la dothiéntenterie, infection intestinale, ne pouvait relever d'une même méthode de traitement que les angiocholites aiguës et que, si les deux processus venaient à se conjuguer, c'était uniquement par la pénétration secondaire et ascendante des germes d'origine intestinale dans les voies biliaires. — Telle était la doctrine d'hier.

Celle d'aujourd'hui, appuyée sur les preuves chaque jour plus nombreuses et plus convaincantes, est tout autre et conduit à une pathogénie hématogène qu'il s'agisse des angiocholites aiguës ou du rôle infectant de la vésicule et des voies biliaires au cours de la fièvre typhoïde et chez les porteurs chroniques ou latents de bacilles d'Eberth. »

N'est-il pas logique de songer à introduire dans l'organisme un antiseptique puissant et très diffusible, capable d'agir sur la septicémie et les émonctoires habituels des microbes et de leurs toxines : le rein, le foie et secondairement l'intestin. Toutefois, pour que cet antiseptique trouve une application légitime, il faut qu'il remplisse certaines conditions d'efficacité, de non toxicité, de pénétration facile dans la circulation et de séjour suffisamment long dans celle-ci pour que son action ait le temps de s'effectuer sur le foyer d'infection.

Toutes ces qualités semblent remplies par l'hexaméthylénetétramine.

Pour le prouver, il nous suffira de rapporter quelques expériences qui ont été faites pour démontrer la valeur antiseptique et bactéricide de ce médicament.

Trillat, Nicolaïer, Orlowski, His, Stern mettaient, dans deux séries de tubes de gélatine, de la formine à des taux de concentration différents ; ils portaient à 37° la première série de tubes et ils laissaient la deuxième à la température du laboratoire. Ils constatèrent que seuls les microbes ensemencés dans les tubes de la première série ne proliféraient pas ; or, comme dans ces tubes il y avait des traces de formol, ils en concluaient que seul le formol a un pouvoir antiseptique.

En 1902, Salus et Gotzl reprirent ces mêmes expériences sur le *Bacterium coli*, le bacille typhique et le *staphylococcus pyogènes aureus*, en opérant cette fois à 15°. Ne trouvant plus la présence de traces de formol, ces auteurs furent les premiers à penser que

l'hexaméthylénététramine devait être en soi un antiseptique.

Dans la suite, Dudgeon en 1906, Burnam, Jordan, Hanzlik et Collin, H. Lévy et Ab. Strauß, Deutsch en 1919 et Ohira en 1920, en opérant en milieux plus ou moins alcalins ou acides et à des taux de 0 gr. 25 à 2 gr. 5 %, retrouvèrent ce pouvoir empêchant vis-à-vis des mêmes microbes et même vis-à-vis du *proteus vulgaris* et du *streptocoque*.

Duthoit en 1923, continuant ces recherches, a montré qu'à des taux de 0 gr. 2 % les bacilles paratyphiques A et B sont les plus sensibles à l'action de la formine, le bacille d'Eberth résistant un peu plus longuement.

Quant au *bacterium coli* et au pneumobacille de Friedlander, Duthoit a montré que ces microbes peuvent résister à des taux de concentration de 2 %, jusqu'à sept jours au lieu de quatre pour le bacille d'Eberth, et que la valeur bactéricide est fonction du taux de concentration en hexaméthylénététramine.

Par des expériences plus précises, Duthoit a pu encore voir que l'action empêchante de la formine ne s'exerce qu'à partir de 1 % pour le colibacille tandis que pour le bacille d'Eberth et les bacilles Para A et B, cette action peut s'exercer à un taux bien inférieur à 1/1000^e.

En plus de leurs travaux sur l'action *in vitro* de l'hexaméthylénététramine, Nicolaïer puis Bardet, Casper et Crowe étudièrent son élimination par les urines. — Ces auteurs virent en expérimentant avec des doses de 0 gr. 50 que la formine apparaissait dans

les urines au bout d'un quart d'heure et que la durée de son élimination était d'environ vingt-quatre heures. Ils constatèrent aussi que l'hexaméthylénetétramine a non seulement une action antiseptique puissante, puisqu'elle transforme l'urine en un milieu impropre au développement de la plupart des microbes pathogènes, mais qu'elle a encore une action diurétique, litholytique et antiphosphaturique.

Par son emploi, ils arrivèrent à produire la guérison d'un grand nombre d'affections urinaires.

Quelques années plus tard, Caubet montra les différences d'élimination suivant la voie d'administration que l'on emploie. Il trouva que par l'ingestion et la voie hypodermique l'élimination se poursuit durant vingt-quatre heures, tandis que par la voie intraveineuse l'élimination est terminée après sept heures; toutefois il observa que le taux de concentration obtenu par la voie intraveineuse était trois fois plus élevé que par les autres voies.

En 1918, Lœper et Grosdidier, reprenant ces questions, écrivaient « que non seulement par la voie veineuse on obtient de la polyurie, mais encore une augmentation très nette de l'élimination azotée, urique et chlorurée.

Enfin tout dernièrement, malgré les opinions contradictoires de Ruh, Hanzlik et Saad qui ne reconnaissent pas à l'hexaméthylénetétramine un pouvoir diurétique, Vogt, Goetz et Duthoit lui ont reconnu pour le système urinaire un pouvoir antidysurique, antibactérien et antiseptique puissant.

A la suite de l'étude du passage de la formine dans

l'arbre urinaire, certains auteurs ont pensé que, se trouvant ainsi dans la circulation générale, elle devait pouvoir se retrouver dans les diverses sécrétions de l'organisme et agir dans chaque organe sur les divers microbes.

C'est ainsi que Crowe le premier en 1908, à la suite des recherches de Mosler, Meder, Vieillard et Stern sur l'action bactéricide de la bile après administration de divers médicaments, rechercha l'élimination de la formine dans la bile. Il entreprit d'abord ses recherches sur le chien, puis sur des malades porteurs de fistules biliaires. Chez le chien, il injectait dans les veines 3 grammes d'hexaméthylénetétramine. Il décela ensuite la présence de ce corps par la réaction au brome un peu modifiée, et il constata que les ensemencements de bile sur gelose qui donnaient au début de très nombreuses colonies d'espèces variées, devenaient rapidement stériles et que cette action ne pouvait être rapportée qu'au composé chimique administré. En outre, dans toutes ses expériences, le canal cystique ayant été lié, il put conclure que ce produit passait dans la bile par deux voies : le foie et la paroi vésiculaire.

Dans la suite, Chauffard et Quénu ayant repris ces expériences retrouvèrent toujours ce médicament dans la bile, mais cette fois non plus sous forme de formol mais à l'état d'hexaméthylénetétramine.

Chez l'homme, Crowe rapporte quatre cas de fistule biliaire avec présence de colibacilles et de bacilles d'Eberth dans la bile et pour lesquels il obtint des cultures stériles après avoir administré ce médicament

à la dose de 1 gramme à 5 grammes par jour. Crowe fut ainsi conduit à préconiser la formine dans le traitement des cholécystites aiguës et la stérilisation préopératoire des vésicules infectées.

Chauffard, plus tard, confirmant les résultats de Crowe, étendit le champ thérapeutique de ce médicament en l'employant pour traiter les angiocholites aiguës ou subaiguës d'origine lithiasique ou non et plus généralement toutes infections aiguës ou subaiguës des voies biliaires.

Tout récemment encore, Duthoit en 1923 en opérant sur le chien avec des injections intraveineuses, compléta les recherches de ses prédécesseurs. Il constata que les taux de concentration en formine, qu'on obtient dans la bile, sont supérieurs à ceux qu'il faut atteindre *in vitro* pour constater une action empêchante et même bactéricide vis-à-vis du colibacille et des bacilles d'Eberth, Paratyphiques A et B ; et, c'est à cette occasion que, n'ayant jamais pu mettre en évidence la présence de formol dans la bile, il soutint que ce pouvoir antiseptique réside dans la molécule même de ce corps.

C'est en se basant sur ces diverses expériences *in vitro* et *in vivo* que Richardson le premier en 1899, puis Horton Smith, Swyn, Camidge et Drake, ayant remarqué que 25 % des typhiques éliminent par les urines des bacilles d'Eberth, eurent l'idée d'administrer l'hexaméthylénetétramine dans le but de supprimer les porteurs de germes.

Plus tard un grand nombre d'auteurs : Triboulet et Lévy, Lemierre et Abrami, Lœper et Grosdidier, Bau-

mel, intéressés par les nouvelles théories pathogéniques de la fièvre typhoïde d'après les travaux de Landouzy, Chantemesse, Widal, Chauffard et Audibert ainsi que par les études de Crowe et de Chauffard lui-même sur l'hexaméthylénetétramine, eurent l'idée d'employer ce médicament non seulement dans le traitement des complications lithiasiques et bactériennes de la dothiéntérie mais aussi contre cette maladie elle-même.

C'est cette étude que nous avons voulu poursuivre en injectant directement dans le torrent circulatoire l'hexaméthylénetétramine pour lutter contre la dothiéntérie en agissant précocement contre la bacillochole, la bacillurie et l'entérite éberthienne.

CHAPITRE TROISIÈME

MODALITÉ D'APPLICATION DE L'HEXAMÉTHYLÉNÉTÉ- TRAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

L'hexaméthylénététramine a été administrée par toutes les voies.

La première utilisée a été la voie digestive ; c'est celle que Nicolaïer a adoptée pour traiter les infections urinaires. Il employait des doses quotidiennes de 2 grammes et même 4 grammes sans observer aucun trouble du côté du tube digestif, des voies urinaires ou de l'état général, même lorsque la médication était continuée des semaines et des mois.

Neisser a employé 8 grammes par jour et n'a vu se produire aucun accident fâcheux. Stern et Czyrmianski se sont montrés plus audacieux encore et ont pu donner impunément jusqu'à 10 grammes par jour.

Chauffard préconisa cette même voie à la dose de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour pour lutter contre les infections biliaires consécutives à la fièvre typhoïde.

Quelle que soit la dose quotidienne, elle peut se prescrire sous diverses formes. La préparation la plus ancienne est le cachet ; toutefois, on reproche peut-être

à tort à cette méthode de permettre à l'hexaméthylénetétramine de mettre en liberté du formol dans le milieu gastrique acide ; voilà pourquoi Trendelenburg proposa de faire ingérer la formine sous forme de capsules de gélatine durcie qui ne seraient attaquées que dans l'intestin. Malgré cette objection, beaucoup de cliniciens préfèrent employer la solution aqueuse étendue qui est très bien supportée par les malades malgré son goût légèrement amer.

Cette méthode, à notre avis, nous a paru très peu efficace dans le traitement de la dothiénterie.

Triboulet et Lévy en 1913, voulant avoir une action plus énergique, proposèrent la voie sous-cutanée dans le traitement de la fièvre typhoïde ; ils se servaient d'une solution à 40 %, c'est-à-dire dosée à 0 gr. 40 par cm³. Ils utilisaient ainsi jusqu'à 6 gr. par jour en employant soit des doses fractionnées, soit des doses massives. Mais le gros inconvénient de cette méthode, c'est qu'elle est très douloureuse, même lorsqu'on emploie des solutions très diluées ; aussi la fait-on accepter très difficilement aux malades.

Dans le traitement de la dothiénterie nous nous sommes toujours servis de la voie intraveineuse, voie qui avait déjà été étudiée en 1898 par Nicolaïer et préconisée chez l'homme en 1918 par Lœper et Grosdidier.

Nous avons étudié cette méthode avec M. Le Professeur agrégé J. Chalié en nous basant sur ce fait que, la fièvre typhoïde étant une septicémie, le torrent circulatoire pouvait être considéré comme un véritable milieu de culture dans lequel l'hexaméthylénetétra-

mine introduite agirait sur le bacille d'Eberth non seulement par son action empêchante mais encore par son pouvoir bactéricide maximum, le taux de concentration obtenu par cette voie étant le plus efficace d'après Duthoit.

Nous avons pensé qu'il était nécessaire d'injecter dans la circulation la formine le plus tôt possible, c'est-à-dire dans les dix premiers jours, au moment où l'hémoculture est encore positive, et avant que le bacille d'Eberth ne se soit profondément localisé dans la muqueuse intestinale ou la vésicule biliaire.

Nous verrons dans le chapitre suivant que c'est bien en effet dans ces conditions qu'on obtient les meilleurs résultats.

Pour toutes nos injections nous avons employé une solution d'hexaméthylénetétramine à 20 % préparée en ampoules de 10 cc. et tyndallisée pour éviter que la formine soit décomposée par une stérilisation à une température trop élevée.

Quoi qu'en aient dit Ymaz et Ayerza, nous n'avons jamais constaté avec ces solutions de phénomènes hémolytiques. Nous avons presque toujours fait d'emblée et quotidiennement 2 gr. d'hexaméthylénetétramine, et nous avons continué le traitement jusqu'à ce que nous ayons obtenu une apyrexie complète depuis au moins deux ou trois jours et souvent quatre et cinq. Les injections ont été faites durant huit, dix, vingt et même trente jours consécutifs sans que nous n'ayons jamais observé de réaction locale ou de douleur au niveau de la figure. Dans la suite nous n'avons jamais noté de prurit, d'éruption, de troubles circula-

toires, de diarrhée, de vomissements, de dysurie, de congestion vésicale et les veines elles-mêmes sont toujours restées indéfiniment perméables. D'une façon générale les injections ont été très bien supportées et la majeure partie des malades n'a présenté aucune réaction notable.

Il y a lieu de faire remarquer cependant que dans la dernière série de nos cas — se rapportant à trois observations — un phénomène de choc s'est produit, assez léger, consistant en frissonnements un quart d'heure après la piqure, élévation thermique de cinq dixièmes à un degré suivie de chute, mais sans jamais inspirer la moindre inquiétude, au point que la médication a pu être poursuivie. Avec une dose d'un gramme ces troubles n'ont pas lieu. Faut-il incriminer une erreur de préparation ? Nous nous efforçons de préciser le fait.

Nous rappellerons cependant que ces phénomènes de choc sont d'ordinaire favorables. Et nous n'en voulons pour preuve que le premier cas où nous avons employé la méthode. Ici, il est vrai, le choc fut tellement impressionnant que la malade faillit mourir ; mais avant l'injection la situation était désespérée et, à moins de ne jamais conclure à l'action heureuse d'un médicament, il est impossible de soutenir que ce n'est pas notre thérapeutique qui l'a sauvée.

Voici le résumé de son observation (Obs. 31).

Mad..... 45 ans, atteinte de fièvre typhoïde depuis déjà un mois lors de son entrée à l'hôpital le 4 août 1923, présente les signes habituels : céphalée, épistaxis, météorisme, taches

rosées, grosse rate, submatité de la base droite, langue typhique, température à 40°5 et pouls à 108. L'état général est très mauvais, la malade est très amaigrie. Sous l'influence de la balnéation, la situation s'améliore et à partir du 23 août la température est au-dessous de 38°. Une rechute se produit à partir du 28 août et la température atteint et dépasse 40°. Le 4 septembre, en raison de phénomènes de collapsus et de syncope au sortir du bain, on supprime le traitement. Par la suite la situation empire au point de vue de l'état général. La malade fait une escarre sacrée, a un état typhique prononcé avec stupeur et maigrit considérablement ; les bruits du cœur sont assourdis ; hypotension artérielle marquée ; respiration pénible ; le faciès est celui d'une infectée et l'on s'attend à une issue fatale d'un jour à l'autre.

C'est dans ces conditions qu'on tente les injections de formine. Une première faite le 11 septembre à la dose d'un gramme, entraîne un abaissement thermique sans améliorer la situation ; une deuxième de 2 grammes est pratiquée le 12 ; elle provoque un frisson d'une durée de quarante minutes avec élévation thermique à 41° (voir la C. de T., n° 31) suivie d'une chute à 37°8 avec phénomènes de collapsus, cyanose, pouls filant que l'on traite par les stimulants diffusibles. Ensuite la situation se transforme complètement ; la malade reprend connaissance, perd l'état typhique ; sa température s'abaisse progressivement et bientôt elle entre en convalescence.

Un fait digne de remarque et que nous tenons à souligner, c'est qu'au cours de ce traitement aucune hématurie n'a été observée bien qu'un grand nombre d'auteurs tels que Karwoski, Crowe, Maguira, Ewing, Park et Payne et surtout Belkowski aient signalé ces complications comme existant dans 7 à 10 % des cas ainsi traités.

Karwoski en 1906, en effet, a pu réunir et publier quinze observations de complications urinaires dans toute la littérature.

Dans la suite, Crowe en 1912 a signalé sept cas d'hématurie sur 95 malades soumis au traitement par la formine, et Belkowski a pu en rapporter quatre cas dont un contrôlé à l'autopsie : ces complications ayant apparu du trois au treizième jour pour des doses de formine variant de 1 gramme à 1 gr. 80 et absorbées par la voie buccale.

D'après ces auteurs, parfois on constate que les urines sont nettement sanglantes ; d'autres fois ce n'est que le microscope qui permet de déceler l'hématurie. Le point de départ de ces troubles urinaires serait la vessie qui se desquamerait et se congestionnerait, l'examen microscopique permettant de constater des foyers hémorragiques plus ou moins étendus dans l'épaisseur de la muqueuse et de la sous-muqueuse au niveau du bas-fond vésical.

Maguira aurait pu reproduire ces mêmes accidents sur lui-même en se faisant des injections intraveineuses de 100 et 200 cc. d'une solution de formine à 1/2000°.

Des résultats analogues ont été obtenus chez les animaux par Ewing, Park et Payne.

Pour tous ces auteurs, les hématuries prendraient naissance toutes les fois qu'il y a formation de formol dans la vessie et que le taux de concentration en formine dans le sang est trop élevé.

Or, nous-même, qui avons toujours employé, ainsi que nous l'avons déjà dit, la voie intraveineuse parce

qu'elle nous donnait le maximum de concentration et par suite la plus grande action empêchante et bactéricide, nous n'avons jamais constaté même avec des doses de 2 grammes soit au cours du traitement, d'hématurie, soit même à l'autopsie (Obs. 6) de lésions de suffusion sanguine dans la muqueuse vésicale.

Nous tenons tout particulièrement à insister sur ce fait. Peut-être, faudrait-il attribuer ces accidents à l'emploi de différentes qualités de formine ?

CHAPITRE QUATRIÈME

LES RÉSULTATS

Notre étude a porté sur quarante-quatre observations que nous reproduisons sous forme d'un tableau analytique.

Au cours de l'évolution de la fièvre typhoïde ainsi traitée, nous avons constaté que, dès les premières injections, nous obtenions une régression notable du délire, de la stupeur, de la fièvre, de la diarrhée et d'une manière habituelle, une modification de tous les symptômes généraux de la dothiéntenterie.

En ce qui concerne les urines, plusieurs points sont à noter.

D'une façon générale la formine facilite la diurèse. Nous n'apportons pas à cet égard de courbes urinaires, car on sait que les typhiques urinent volontiers dans leurs bains ; mais, d'après les émissions intercalaires, leur abondance et leur coloration, il est permis de soutenir que la diurèse a été bonne.

Au point de vue des éléments anormaux de l'urine, quelques constatations sont à signaler.

L'**albuminurie** se retrouvait à l'entrée de nos

malades à l'hôpital dans la proportion de 29,5 %. Chez les sujets traités avec l'hexaméthylénetétramine, cette albuminurie a persisté dans 4 % de nos cas pendant vingt à vingt-cinq jours (Obs. 23 et 31) et a cédé chez d'autres rapidement en l'espace de cinq à dix jours (Obs. 7, 9, 15, 22, 24, 25, 27 et 44). Il est donc important de noter cela pour discuter la question des néphrites observées et savoir si ces néphrites doivent être rapportées à l'infection éberthienne ou au contraire à la médication utilisée.

Or, il existe dans la fièvre typhoïde des néphrites authentiques où la formine ne joue aucun rôle et M. le Professeur agrégé Chalié a étudié cette question dans la thèse de Libold (Lyon, 1923).

Pourrons-nous avoir une opinion ferme sur les autres cas constatés depuis et où la formine a été utilisée.

Voici deux observations résumées :

Première observation : Obs. 38.

Pol..., 34 ans, malade depuis quatre jours, entre à l'hôpital le 25 novembre 1923 pour céphalée, vomissements, frissons et température à 40°. Langue typhique, météorisme, constipation, taches rosées, rate perçue, submatité de la base droite, mais *pas d'albumine*. Le sérodiagnostic typhique est positif.

Du 27 novembre au 10 décembre on fait des injections de formine de 2 gr. Température se maintient à 39° 5.

Le 10 décembre. On trouve un gros disque d'albumine dans les urines et une diurèse atteignant 3 litres. On constate en outre un assez gros œdème dorso-lombaire. La température est à 40°.

Le 13 décembre. La malade fait une néphrite avec œdèmes

dorso-lombaire, abdominal, facial et conjonctival, mais sans œdème des membres inférieurs. On note en outre un léger épanchement de la base droite, quelques râles de congestion œdémateuse et un peu d'ascite. Les urines sont très albumineuses, mais sans cylindres épithéliaux.

Le 14 décembre. Chute de la température à 37°. La tension artérielle est de 14,5 et 9. Au cœur on a un petit galop présystolique. L'azotémie est de 0 gr. 30 ‰. Apparition de diarrhée. L'épanchement de la base droite s'est accru avec matité nette, silence, égophonie, pectoriloquie. Au cœur on note un rythme à trois temps. La température se maintient à 37°.

Le 16 décembre. Mort.

Nous ne pensons pas que dans ce cas il faille attribuer à la formine la cause de cette néphrite. Nous nous trouvons, en effet, en présence d'une dothiénentérie ostréaire, forme clinique qui est, comme on le sait, excessivement grave et contre laquelle tous les moyens thérapeutiques habituellement employés sont souvent impuissants. Si on voulait en imputer l'hexaméthylénetétramine, on pourrait se demander comment se fait-il que, dans nos autres observations où nous avons constaté à l'entrée du malade un assez gros disque d'albumine, celui-ci n'ait jamais été dans la suite modifié quantitativement. Nous avons toujours constaté au contraire la disparition de l'albumine et la guérison.

Au surplus cette malade avait eu jadis la scarlatine à 14 ans avec rhumatisme scarlatin et albuminurie consécutive. Il est vraisemblable que le rein était lésé et l'infection éberthienne a trouvé ainsi un terrain tout préparé pour provoquer une néphrite.

Deuxième observation : Obs. 26.

Goj..., 60 ans, malade depuis 15 jours, entre à l'hôpital le 21 mars 1924, présentant les signes suivants : prostration, céphalée, température à 40°4, langue saburrale, météorisme, taches rosées, rate perçue, submatité de la base droite, oligurie (114 gr. par jour), arythmie cardiaque, pouls dicrote.

Le sérodiagnostic typhique est nettement positif.

L'analyse des urines révèle un gros disque d'albumine avec sucre et traces d'acétone. De plus on constate un peu d'œdème du pied droit.

Du 22 mars au 1^{er} avril. On fait une série d'injections de formine.

Entre temps, on constate *le 26 mars* que le taux des urines de 114 grammes est passé à 2.000 grammes, mais *le 27 mars* à l'auscultation on trouve des signes de bronchite diffuse intense. Température 40°.

Le 29 mars. L'œdème du pied qui avait été noté à l'arrivée s'est généralisé aux deux pieds, aux jambes, jusqu'au milieu des cuisses et à la face.

L'examen des urines pratiqué ce jour révèle des cylindres granuleux et épithéliaux, ainsi qu'un très gros disque d'albumine. Le dosage du sucre donne 13 gr. ‰.

Le 1^{er} avril, devant la persistance de ces signes de néphrites, on cesse le traitement par les injections. La température comme les jours précédents oscille entre 39° le matin et 40° le soir. Toutefois la quantité des urines qui était de 114 grammes à l'arrivée du malade est maintenant de 2.500 grammes (voir la C. de T., n° 26).

Le 2 avril. L'œdème ne paraît pas avoir augmenté, cependant il y a vraisemblablement un peu d'ascite. Les urines restent abondantes, de couleur jaune, mais avec un dépôt floconneux au fond du vase et en surface toute une série de gros flocons blancs grisâtres. On fait l'azotémie qui donne 0 gr. 69 ‰.

Le 4 avril. La température descend le matin à 38°2. Dans l'urine on a encore un très gros disque d'albumine.

Du 7 au 15 avril. La température oscille entre 37°2 le matin et 39°2 le soir.

Le 15 avril. L'œdème généralisé a complètement disparu. Le taux de la glycosurie a bien diminué et la quantité des urines qui a augmenté chaque jour atteint aujourd'hui 4.600 grammes. Le disque d'albumine est très minime.

Le 17 avril. La température est à 37°4. Le malade « se sent bien ».

Le 25 avril. L'apyrexie a persisté et l'analyse des urines ne révèle ni sucre ni albumine. L'élimination uréique est de 13 grammes par jour.

Certes, voici un cas d'interprétation difficile. Il s'agit d'un diabétique albuminurique et acétonémique lors de son envoi à l'hôpital. A l'entrée il avait de l'œdème du pied droit et il était très oligurique. Au quatrième jour des injections la diurèse se rétablit bonne, mais on cesse les injections devant l'apparition d'un gros œdème néphrétique et peu après cette cessation les œdèmes se résorbent.

La formine a-t-elle favorisé ces œdèmes et provoqué la néphrite ? Il paraît difficile de le soutenir puisque déjà à l'entrée existait un œdème débutant au niveau du pied. C'était un stigmaté, avec l'albuminurie massive, d'un état néphrétique.

Quant à notre cas de décès par néphrite (obs. 6) nous croyons qu'il est inutile de nous y arrêter puisque l'autopsie a révélé que cette malade avait un rein polykystique à gauche et que déjà à son arrivée, elle présentait un très gros disque d'albumine.

Nous pensons donc, ainsi que l'écrivaient déjà Baumel et Derrien en 1914, que l'albuminurie constatée au cours de la fièvre typhoïde est le plus souvent une albuminurie d'infection qui préexiste à l'emploi de l'hexaméthylénetétramine.

Si nous envisageons maintenant les autres complications habituelles de la dothiéntérie, hormis nos cas de fièvre typhoïde ostréaire pour lesquels nous signalons deux décès, l'un par broncho-pneumonie, l'autre par pneumonie, nous verrons que notre statistique est bonne.

Nous n'avons jamais eu l'occasion de constater d'hémorragie intestinale depuis que ce traitement a été institué dans le service. Nous tenons à insister tout particulièrement sur ce fait, car c'est à la suite d'une mauvaise période où beaucoup de thyphiques avaient présenté des hémorragies abondantes que M. le Professeur agrégé J. Chalier commença d'expérimenter ce nouveau traitement. Il semble qu'il ait obtenu un heureux résultat.

Quant aux rechutes de la fièvre typhoïde qui sont relativement fréquentes et qui varient selon les épidémies de 6 à 15% ou même plus, nous avons observé chez nos quarante-quatre malades ainsi traités sept rechutes ; toutefois, si nous examinons bien notre tableau analytique, nous voyons que toutes nos rechutes se sont produites soit chez des malades qui ont été tardivement traités (obs. 25 et 42), soit chez des malades où l'on n'a pas eu soin de prolonger les injections jusqu'au deuxième, troisième et même quatrième jour d'apyrexie relative (obs. 9, 17, 35, 43). Encore

ajoutons-nous que même ces rechutes ont été heureusement influencées par une reprise de traitement.

Mais si nous considérons maintenant les cas régulièrement traités, c'est-à-dire précocement dans les dix premiers jours et durant trois ou quatre jours après l'apyrexie nous tirons cette conclusion que les rechutes ne se sont jamais produites.

En somme, si nous nous résumons, nous pourrions dire que dans nos cas de formes typhoïdes légères (C. de T. n^{os} 2, 9, 18, 22, 39) nous avons constaté une amélioration très notable de l'état général et une chute brusque de la température sitôt la première injection. Dans les formes moyennes (C. de T. n^{os} 20, 28) nous n'avons généralement obtenu un résultat qu'à la suite des troisième et quatrième injections.

Or dans ces deux formes les meilleurs résultats ont été réalisés lorsque le traitement a été institué dans les dix ou onze premiers jours de la maladie. Toutefois, même dans les cas traités tardivement, il semble que la durée de la maladie ait été en général diminuée.

Dans nos formes graves : formes ostréaires, l'examen de la courbe montre que la température et les symptômes généraux n'ont pas été influencés.

Notre léthalité étant de quatre cas sur quarante-quatre, notre pourcentage se ramène à 9 %. Certes, on pourra nous objecter que bien des statistiques donnent de pareils résultats, nous l'admettons, mais, si l'on considère le milieu où a été faite cette étude, c'est-à-dire à l'hôpital où le médecin envoie généralement les cas les plus graves, nous voyons que, hormis

ces cas de fièvre typhoïde ostréaire, la mortalité se trouve très réduite et les rechutes nulles si le traitement est institué, ainsi que nous l'avons déjà dit, précocement et prolongé deux ou trois jours après l'apyrexie.

TABLEAU ANALYTIQUE

TABEAU
Observations du service de M.

Numéros des Observ.	NOMS des malades	ENTRÉE au jour de la maladie	DÉBUT du traitement	APYRÉXIE au jour de la maladie	DURÉE du traitement
1	M. Ba...	18°	19°	28°	12 jours
2	Mlle Bè...	7°	8°	15°	8 jours
3	Mlle Beu...	?	4° j. de son entrée	9° j. de son entrée	8 jours
4	M. Bo...	3°	8°	10°	12 jours
5	Mme Br...	4°	34°	44°	10 jours
6	Mlle Bu...	14°	14°	.	8 jours (jusqu'au décès)
7	M. Buss...	6°	8°	12°	6 jours
8	Mme Cab...	13°	14°		7 jours (jusqu'au décès)
9	M. Cabe...	11°	18°	26°	7 jours
10	M. Cham...	15°	18° injections seu- lement de 1 gr.	32°	21 jours
11	M. Co...	5°	6°	9°	9 jours
12	Mlle Cont..	8°	9°	14°	10 jours
13	Mme Cret..	?	7° jour de son entrée	20° j. de son entrée	10 jours
14	Mme Duf...	5°	13°	22°	8 jours
15	Mme Dess..	7°	19°	29°	13 jours
16	M. Det...	17°	20°	32°	13 jours
17	M. Dor...	19°	20°	40°	17 jours

ANALYTIQUE

le Professeur agrégé J. Chaliér

ALBUMINE à l'entrée	COMPLICATIONS	RECHUTE ET REPRISE du traitement	GUÉRISON	DÉCÈS
0	0	0	+	
0	0	0	+	
	Frisson à la 2 ^e inject. on continue le traitement		encore dans le service	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
Gros disque	A l'autopsie rein polykystique g. et néphrite du rein opposé			Mort subite le 22 ^e j.
Traces	0	0	+	
Traces	Broncho-pn. le 20 ^e j.			Morte le 22 ^e j.
Gros disque		+; on reprend le trait. le 30 ^e jour. N ^{11e} apyrexie le 37 ^e j.	+	
0	0	0	encore dans le service	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
0	9 ^e j. petite hémor- ragie intestinale	0	+	
Gros disque		0	+	
0	0	0	+	
0	0	+ le 44 ^e jour on reprend les inject. N ^{11e} apyrexie le 61 ^e j.	+	

TABLEAU ANA

Numéros des Observ.	NOMS des malades	ENTRÉE au jour de la maladie	DÉBUT du traitement	APYRÉXIE au jour de la maladie	DURÉE du traitement
18	Mlle Dub...	7°	8°	10°	4 jours
19	M. Duss...	8°	12°	20°	9 jours
20	Mlle Duv...	10°	11°	21°	13 jours
21	Mlle Du...	7°	8°	15°	7 jours
22	M. Gar...	10°	10°	16°	9 jours
23	Mlle Giac..	11°	12°	32°	13 jours
24	Mlle Gin...	9°	13°	29°	14 jours
25	Mme God..	15°	29°	40°	11 jours
26	M. Goj... diabétique Voir obs. dans la thèse	16°	17°	42°	12 jours
27	M. Gon...	8°	11°	16°	4 jours
28	Mme Gua..	10°	11°	18°	11 jours
29	M. Lar...	9°	9°	13°	4 jours
30	Mlle Les...	5°	7°: pendant 14 j. injections de 1 g. pendant 5 j. inject. de 2 gr.	18°	19 jours
31	Mlle Mad... (voir obs.) dans la thèse	60°	97° j. (2° rechute)	104°	7 jours

LYTIQUE (suite)

ALBUMINE à l'entrée	COMPLICATIONS	RECHUTE ET REPRISE du traitement	GUÉRISON	DÉCÈS
0	0	0	+	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
Disque moy	0	0	+	
Gros disque	Collapsus cardiaque	0	+	
Disque moy.	Taches rosées confl. Otite le 32 ^e j. Apyrexie complète le 37 ^e j.	0	+	
Traces	Abcès de la cuisse le 35 ^e j. Phase d'obs- truction intest. le 40 ^e j. Lobe droit du foie hypertrophié	+ le 45 ^e j. : Reprise des injections du 49 ^e au 59 ^e Apyrexie complète le 70 ^e jour	+	
Gros disque	Néphrite avec cylin- dre : 6 jours Après son entrée. OEdème généralisé - Disparition du sucre pendant la maladie et la convalescence		+	
Traces	0	0	+	
0	0	0	+	
0	0	0	+	
Traces	Un frisson le 18 ^e j. Chute presque immé- diate de la tempé- rature		encore dans le service	
0	Grand collapsus Cachexie - Elévation thermique à 41° à la suite d'une inject. accompagné d'un frisson qui dure 1 h.	0	+	

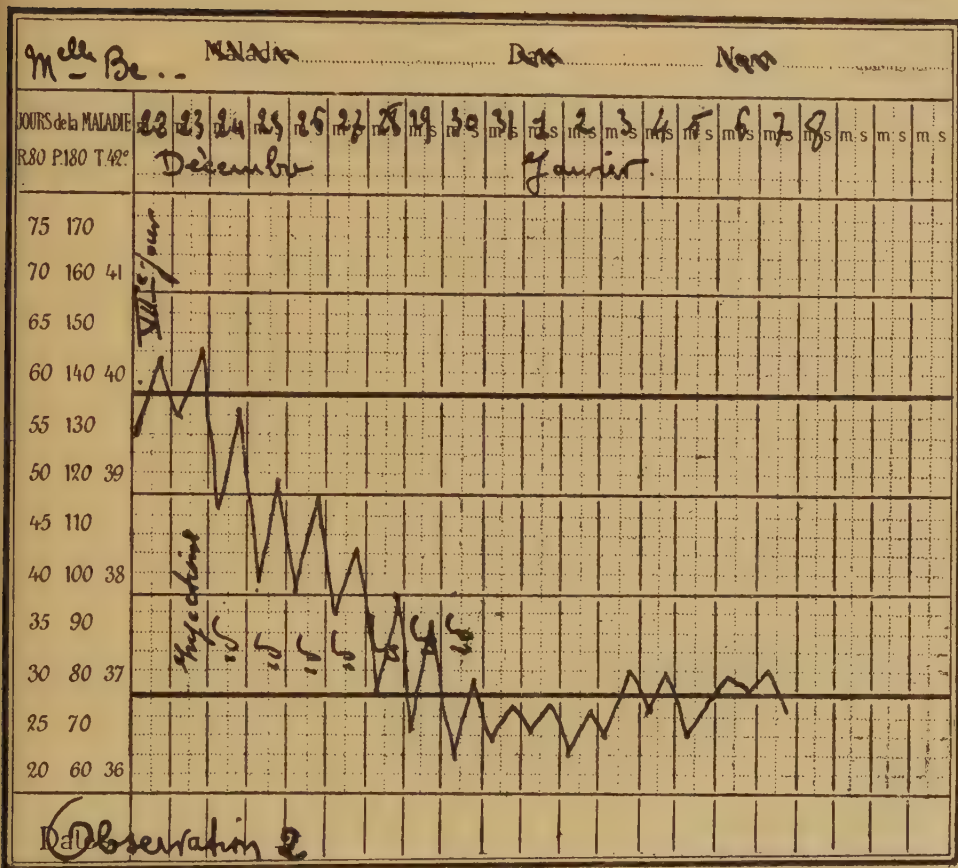
TABLEAU ANA

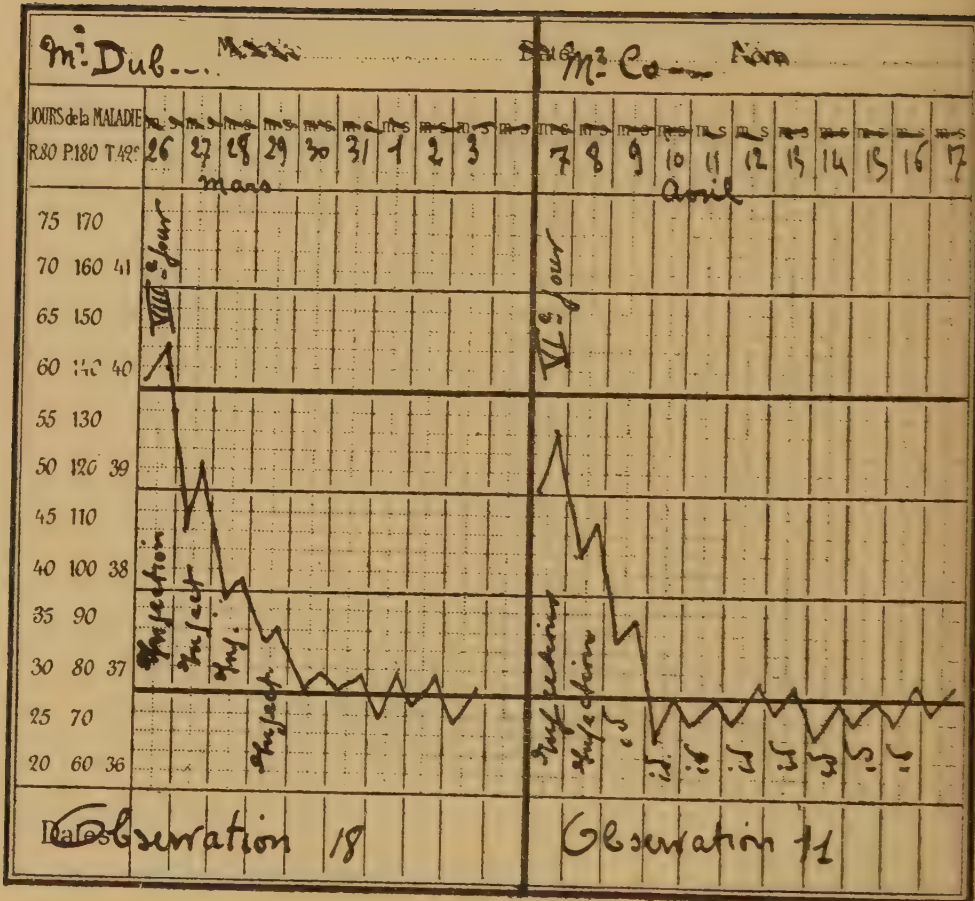
Numéros des Obscr.	NOMS des malades	ENTRÉE au jour de la maladie	DÉBUT du traitement	APYRÉXIE au jour de la maladie	DURÉE du traitement
32	Mme Mont.	? (ne parlait pas français)	2 ^e j. de l'entrée	36 ^e j. de l'entrée	32 jours
33	Mme Mor...	5 ^e	8 ^e	16 ^e	8 jours
34	Mlle Nic...	9 ^e	10 ^e pendant 5 j. inject. de 1 gr. pendant 5 j. inject. de 2 gr.	19 ^e	10 jours
35	Mme Pech.	5 ^e	9 ^e	18 ^e	8 jours
36	Mlle Pecl...	5 ^e	14 ^e	35 ^e	29 jours
37	M. Pe...	4 ^e	5 ^e		10 jours (jusqu'au décès)
38	Mlle Pol...	5 ^e	6 ^e	23 ^e	14 jours
39	Mlle Rio...	4 ^e	8 ^e	15 ^e	9 jours
40	M. Rob. ...	60 ^e	(pas de trait. par les injections)	90 ^e	
41	Mme Sab...	9 ^e	10 ^e	20 ^e	11 jours
42	Mme Tra...	25 ^e	29	32 ^e	6 jours
43	Mlle Val...	7 ^e	10 ^e	20 ^e	8 jours
44	Mlle Vay...	21 ^e	41 ^e	54 ^e	14 jours

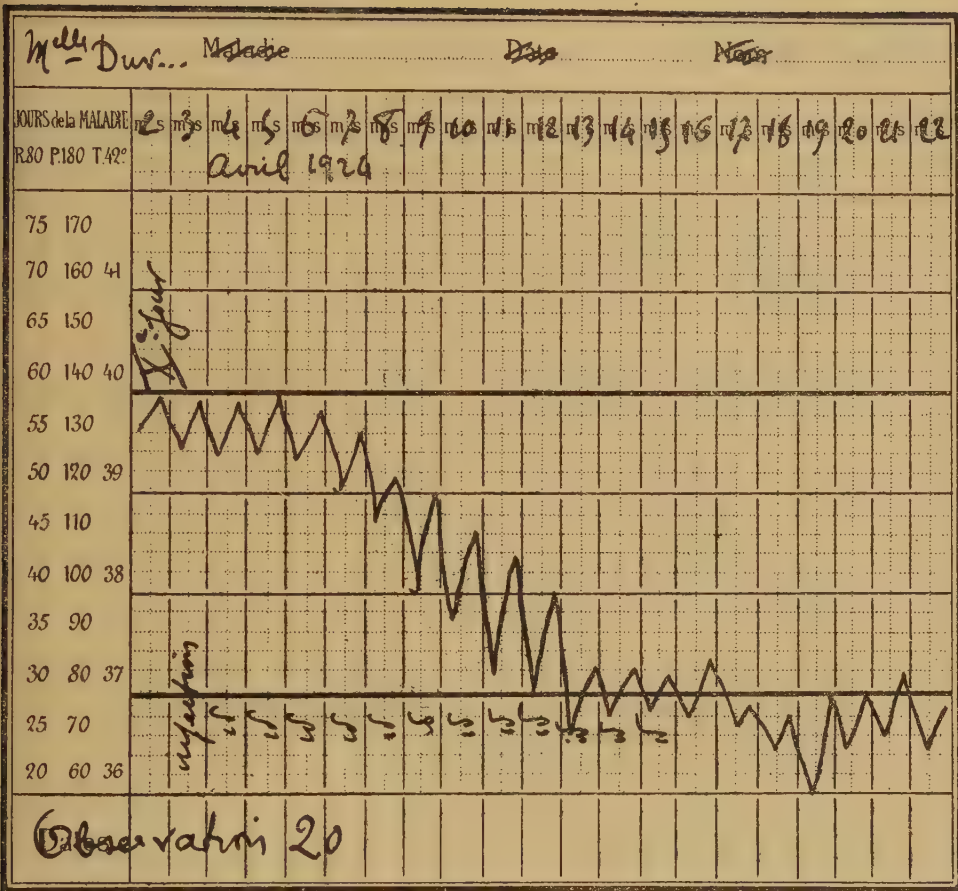
LYTIQUE (suite)

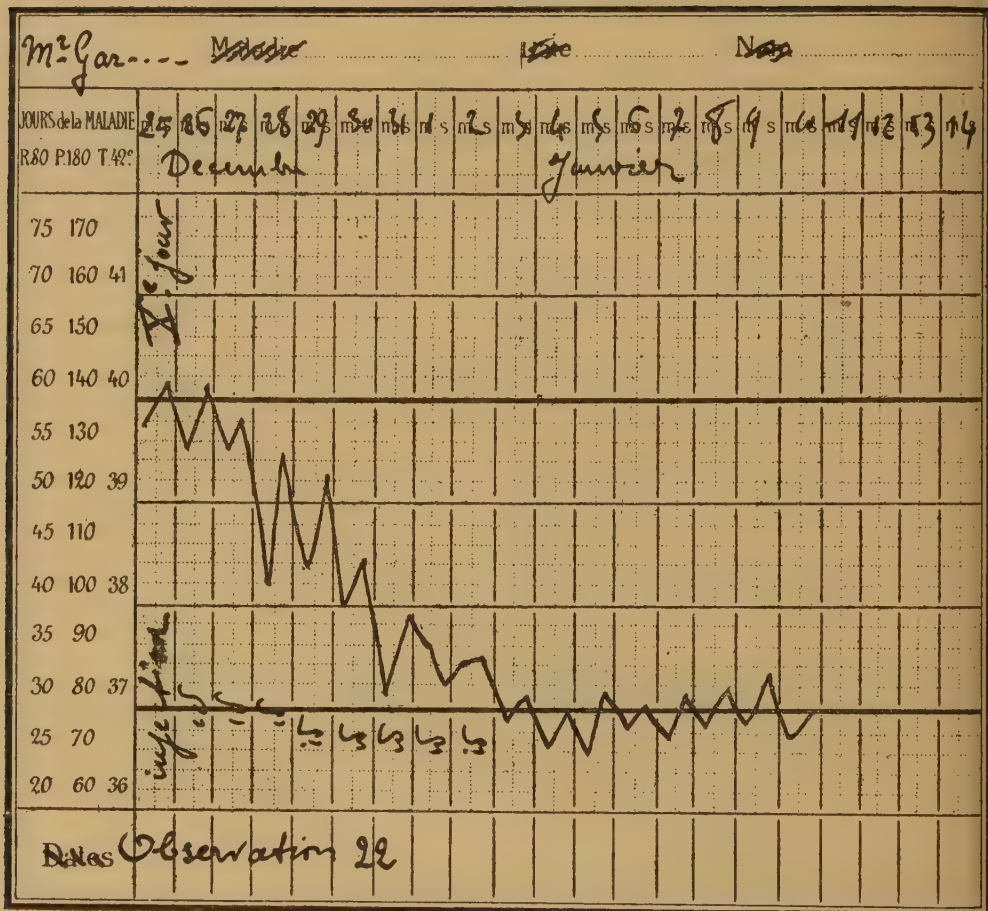
ALBUMINE - à l'entrée	COMPLICATIONS	RECHUTE ET REPRISE du traitement	GUÉRISON	DÉGÈS
0	Phlébite le 14 ^e jour	0	+	
0	0	0	+	
0	Un frisson le 20 ^e j. on cesse le traitement	0	encore dans le service	
0	Cholécystite légère le 40 ^e j.	On reprend inject. du 40 ^e au 50 ^e j. Apyrexie le 47 ^e j.	+	
0	0	0	+	
0	Pneumonie			Mort le 14 ^e j.
0	Gros disque d'album. avec néphrite le 20 ^e j. Pleurésie droite Myocardite			morte le 23 ^e j.
0	0	0	+	
		+ le 118 ^e j. avec petite hém. Devant la per- sistance de la temp. on fait un trait. par inj. du 140 ^e au 148 ^e Apyrexie en 8 jours	+	
0	0	0	+	
0	0	+ le 37 ^e on reprend les inject. du 41 ^e au 61 ^e j. Apyrexie le 55 ^e j.	+	
0	Epistaxis le 25 ^e j.	+ le 25 ^e on reprend les inject. du 25 ^e au 38 ^e j. Apyrexie le 35 ^e j.	+	
disque moy.	Myocardite le 31 ^e j.		+	

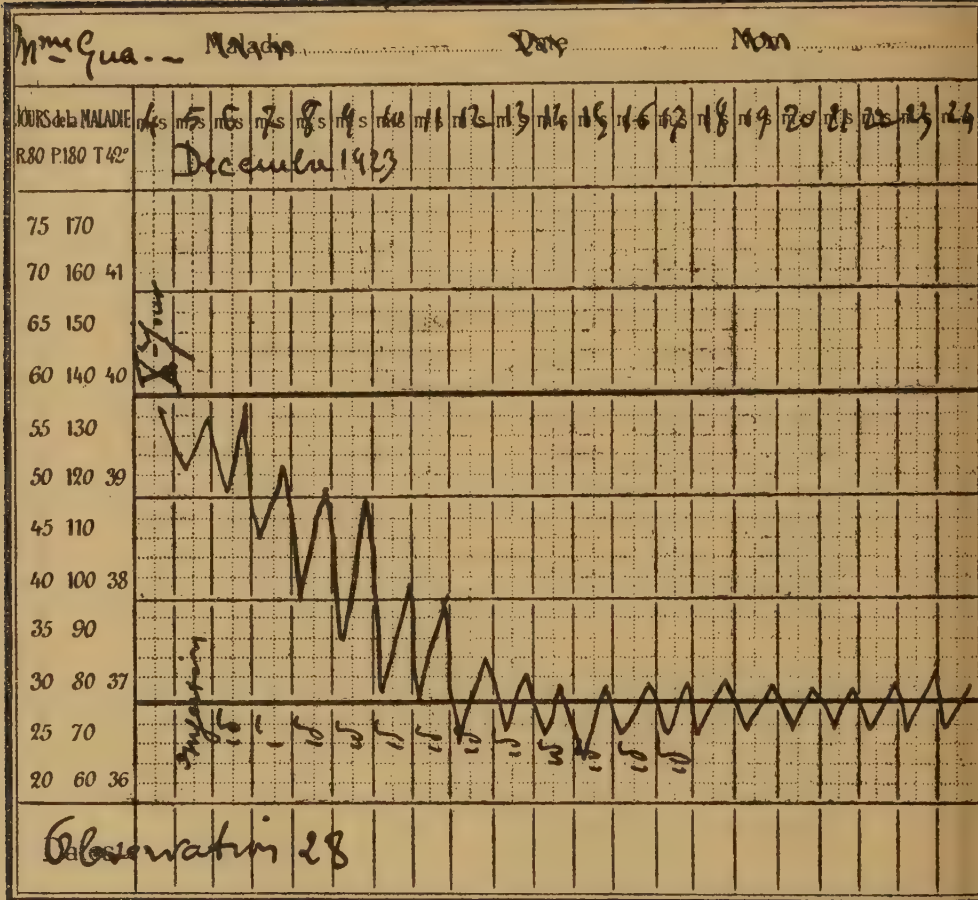
QUELQUES COURBES DE TEMPÉRATURE :











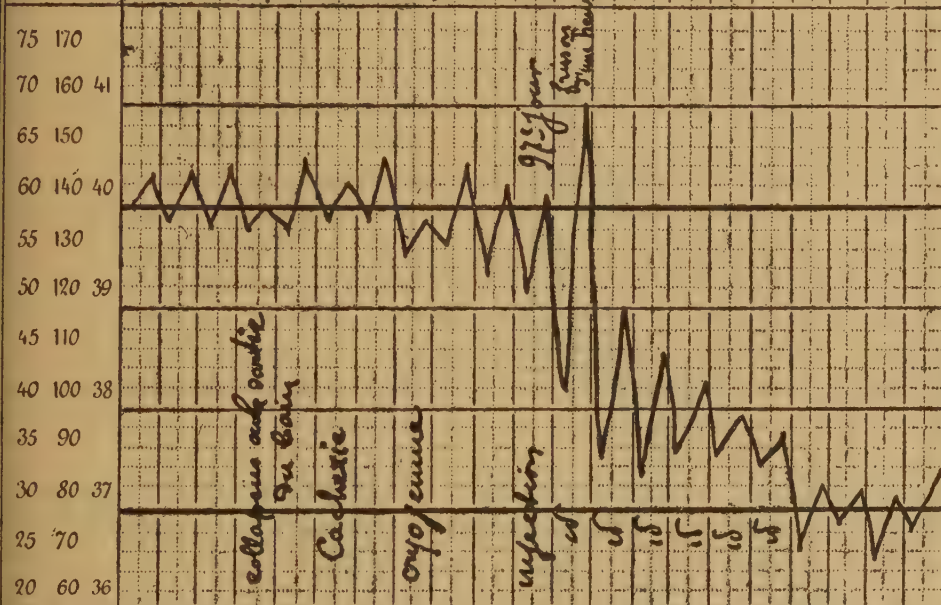
M^{elle} - Mad... ~~M... ..~~

~~D... ..~~

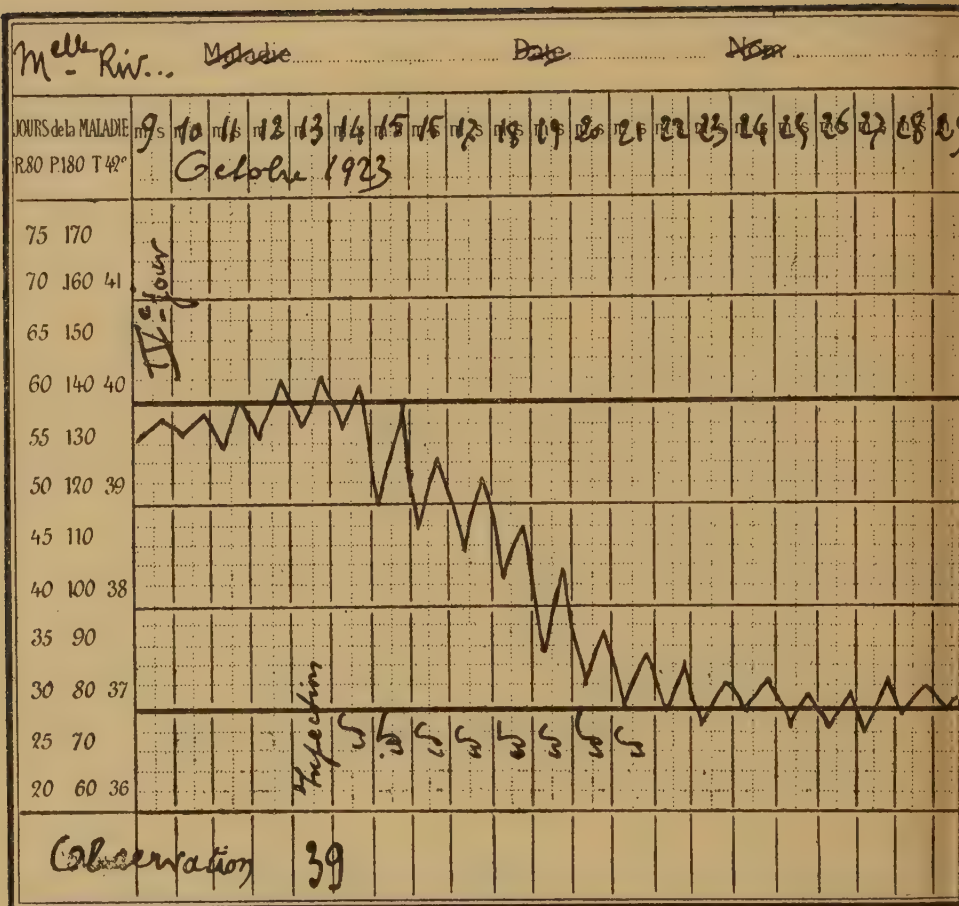
~~N... ..~~

JOURS de la MALADIE
R.80 P.180 T.42°

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Septembre 1923



Observation 31



CONCLUSIONS

I. — Les propriétés antiseptiques générales de l'hexaméthylénététramine et son pouvoir spécial vis-à-vis du bacille d'Eberth, l'action du médicament sur le foie et sur le rein, justifient son utilisation dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes à titre d'adjuvant de la balnéothérapie.

II. — La voie intraveineuse à la dose quotidienne de 2 grammes paraît la meilleure. Exceptionnellement il y a choc. La médication est bien supportée et ne provoque aucune hématurie.

III. — Une sédation rapide de la température et des phénomènes généraux est obtenue quand le traitement est précoce. Sinon la maladie poursuit son cours avec une durée dans l'ensemble diminuée. Les complications sont rares, notamment les hémorragies, et les rechutes sont exceptionnelles.

IV. — Dans l'ensemble la mortalité a été de quatre cas sur quarante-quatre ainsi traités, soit 9 %.

Elle se décompose ainsi :

Tous nos cas de fièvre typhoïde ostréaire : 3 cas

(mort par néphrite : 1 ; par pneumonie : 1 ; par bronchopneumonie : 1), 1 cas de rein polykystique avec néphrite du rein opposé.

Le Président de la thèse,
ROQUE.

VU :
Le Doyen,
Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 5 juin 1924.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
J. CAVALIER.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BARDET. Recherche sur l'action thérapeutique de quelques dérivés du formol. *Les nouveaux remèdes*, 1894, VIII. *Comptes rendus de la Soc. de Thérapeut.*, 11 avril 1894.
- BAUMEL. Urotropine en inj. hypodermiques dans le trait. de la f. typhoïde. *Revue de thérapeutique*, 1914.
- T.-D. BECKWITH et R.-H. LYON. The viability and growth of B. typhosus in bile. *Journ. Infect. Diseases*, t. XXVIII, janvier 1921.
- BELKOWSKI. Hématurie au cours de la f. typhoïde traitée par l'urotropine. *Revue de méd.*, 1913.
- BEYTOUT. L'uroformine au point de vue chim., physiolog. et pharmaceut. *Paris*, 1922. — *Vigot Ed.*
- BISS. Bacilluria and caystitis in typhoid fever and the action of urotropin thereon. *The Edinburgh Med. Journ.* 1902.
- BRETON; BRUYANT et MEZIE. Élimination par la bile de microbes introduits dans le tube digestif. *Soc. Biologie*, t. LXXII, janvier 1912.
- BROWN. Hématurie causée par l'urotropine. *British med. Journ.*, 1901.
- CAMMIDGE. L'urotropine comme antiseptique urinaire. *British med. Journ.*, 1900, et *The Lancet*, 1901, II.
- P. CARLES. A propos de l'urotropine. *Journ. de Pharm. et de Chimie de Paris*, 1916.
- L. CASPER. Experimentelle und klinische Betrachtungen über urotropin — 1898.

- L. CASPER. Propriétés et indication de l'urotropine. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1897, N° 45.
- CAUBET. Les inj. intraveineuses d'urotropine. *Thèse de Bordeaux* 1921, N° 102.
- CHAUFFARD. L'urotropine dans le traitement des infections biliaires aiguës et de la f. typhoïde. *Semaine méd. Paris*, 1911.
- L. CHEINISSE. L'hexaméthylénététramine est-elle un diurétique? *Presse méd.*, 24 mars 1923.
- CHURCHMANN. The Treatment of bacteriuria by internal medication. *John Hopkins Hospital Reports*, 1906.
- J. COHN. Expériences thérapeutiques sur l'Urotropine. *Berliner kl. Wochenschrift*, 1897, XXXIV.
- S.-J. CROWE. On the excretion of. Hexamethylen. in the bile and pancreatic juice. *Archiv. internat. de Pharmacologie*, 1908, XVIII.
- DE BUSSCHER. Sur l'excrétion de l'Hexamethyl. dans la bile et le suc pancréatique. *Belgique médicale, Gand*, 1908, XV.
- DELÉPINE. *Thèse Doctorat ès sciences. Paris*, 1898.
- DÉSESQUELLE. Hexaméthyl. *Bulletin méd. Paris*, 1920.
- DEUTSCH. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1919, N° 45.
- DUTHOIT. *Thèse de Doctorat Lille*, 23 juillet 1923.
- FALK et SUGIURA. The elimination of Hexameth. as an index of renal fonction. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1917, IX.
- IDA FELDBERG. L'urotropine dans le trait. des fièvres infect. *Thèse doctorat Montpellier*, 1914.
- FUCHS. Action de l'urotrop. sur la bactériurie typhique. *Wiener kl. Wochenschrift*, 1902.
- GOTZL et SALUS. Zur Wirkung des Urotropins. *Zeitschr f. kl. med.* 1902, XLX.
- GWYN. The presence of typhoid bacilli in the urines of typhoid fever patients. *John's Hopkins Hospital Bull.* Juin 1899.

- HAUPTMANN. *Freiburger mediz Gesellschaft*, 25 juin 1918. (Discussion de la communication des Trendelenburg : Theoretisches Zur Therapie mit-Hexamethylen.)
- P. J. HANZLIK. The mechanism of the action of. Hexamethyl. *The Cleveland Med. Journal*, 1913, XII.
- HANZLIK et COLLINS. Hexamethylen. *Journ. Amer. Med. Assoc. Chicago*, 1910.
- HELME. L'uroformine. *Progrès méd.*, N° 21, 25 mai 1921.
- HORTON SMITH. Le b. typhique et la f. typhoïde. *The Lancet*, N° 24 und 31 mars und 14 avril 1900 und *British Medical Journ.*, 7 avril 1900.
- HOWELL et KEYSER. Hexamethyl. *J. Amer Pharm. Assoc. Easton*, 1917, VI.
- JANET. Traitement de la bactériurie par l'urotrop. *Bull. Méd.*, Paris, 22 sept. 1900.
- JORISSEN. *Assoc. belge des Chimistes*. Réunion Liège 1897.
- LABAT. Les cystites de la f. typhoïde. *Thèse Paris*, 1901-02.
- LAIGNEL-LAVASTINE. Deux cas d'infection éberthienne biliaire aiguë. *Trib. méd.*, 22 mai 1909.
- LESIEUR. *Bulletin de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 8 nov. 1904.
La présence du b. d'Eberth dans l'urine des typhiques.
- LÉVY et STRAUSS. A clinical and bacteriological study of Hexamethylen. as a urinary antiseptic. *Archiv. of International. Medicine Chicago*, 1914.
- LIMICHIN. L'uroformine et son administration par inj. intraveineuses dans le trait. des affections des voies biliaires. *Thèse Lille*, 1921-22.
- LÉPER et GROSIDIER. Les inj. intrav. d'urotrop. dans quelques infections. *Soc. méd. Hôp. de Paris* 1918.
- LÉPER et WAGNER. Les injections intrav. d'urotropin. *Ibidem*.
- MAGUIRA. Injections intrav. de formol chez l'animal. *Medical News*, 1903.
- MAHAUT. Le b. d'Eberth dans l'urine des typhiques. *Thèse Lyon*, 1904.

- MANEUS. Les pyélonéphrites de la typhoïde. *Thèse Paris*, 1910.
- MINET. Traitement des cholecystites par l'uroformine en inject. intrav. *Gazette des Praticiens*, 1^{er} juillet 1923.
- NICOLAÏER. Über die therapeutische Verwendung des Hexamethy. *Centralb. f. die mediz. Wissenschaft*, 1894.
- NICOLAÏER. Über die therapeutische Verwendung des Urotrop. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895.
- NICOLAÏER. Expérience clinique sur l'urotropine. *Zeitschrift für Klin. Medizin*, 1899.
- OHIRA. Über die bakterizide Wirkung des Urotropins. *Centralblatt f. Bakteriologie Iena 1. Abteil. Origin.* 1920.
- ORTICONI. Contribution à l'étude de l'urotropine. *Thèse Lyon*, 1904-05, N° 11.
- J. PETRUSCHKY. Sur la présence en masse des b. typhiques dans l'urine des convalescents de la f. typhoïde. *Centralb. f. Bakteriologie, und Parasitenkunde*, 1898.
- RICHARDSON. On the value of Urotropin as a urinary antiseptic with a special reference to its use in typhoid fever. *Journ. of Exp. Med.*, 1899.
- RICHARDSON. La bactériurie dans les cas de f. typhoïde. *Medical News*, 1899.
- B. SAAD. L'hexaméthyl. n'est pas un diurétique. *Presse médic.*, 27 juin 1903.
- P. TRENDELENBURG. L'hexaméthylén. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1918.
- TRIBOULET et LÉVY. Les inj. sous-cutanées d'urotrop. dans le traitement de la f. typhoïde. *Presse méd.*, 22 février 1913.
- TRILLAT. *Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, article: formol.
- VIEILLARD-BARON. Etude comparative du pouvoir antiseptique de la bile à l'état physiolog. et sous l'influence de substances médicamenteuses. *Thèse Lyon*, 1895.
- VINDEVOGEL. De l'urotropine *Ann. Soc. des Sciences Médic. de Bruxelles*, 1902.

WEILL. De la rechute dans la typhoïde.

WISEMAN. Albuminuria and hematuria following the administration of Hexamethylen. *Amer. Journ. of Med. Sciences*, 1917.

L. YMAZ et L. AYERZA. L'urotrop. en inject. intraveineuses. *Prensa Medica Argentina*, 30 déc. 1918.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	5
INTRODUCTION.....	9
Propriétés physico-chimiques de la formine.....	11
Propriétés antiseptiques.....	15
Modalité de traitement de la fièvre typhoïde.....	22
Les résultats.....	29
Index bibliographique.....	55

